Załącznik B.4.

LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 – C20)

<table>
<tr><th colspan="3">ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</th></tr>
<tr><th>ŚWIADCZENIOBIORCY</th><th>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW
W PROGRAMIE</th><th>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE
W RAMACH PROGRAMU</th></tr>
<tr>
<td>W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami:
I. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego:
1) triflurydyna z typiracylem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem;
2) frukwintynib;
II. w zakresie immunoterapii:
1) pembrolizumab;
2) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są:
1) pembrolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.
2) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy</td>
<td>1. Dawkowanie
1.1. pembrolizumab
Zalecana dawka pembrolizumabu wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.
Jeżeli przerwano stosowanie pembrolizumabu np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.

1.2. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej.
1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;
2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg co 2 tygodnie.</td>
<td>1. Badania przy kwalifikacji
1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;
2) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem;
3) morfologia krwi z rozmazem;
4) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
5) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
8) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla triflurydyny z typiracylem stosowanych w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz frukwintynibu;
9) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem;
10) elektrokardiogram (EKG);</td>
</tr>
</table>

uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej *fluoropirymidynę* w skojarzeniu z *oksaliplatyną* lub *irynotekanem*. *Niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem* nie mogą być zastosowane jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 3) ***triflurydyna*** z ***typiracylem*** w **drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii** po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na *fluoropirymidynie*, *oksaliplatynie* i *irynotekanie*, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej *triflurydną* z *typiracylem* z powodu RJG. *Triflurydyna* z *typiracylem* może być zastosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z *bewacyzumabem.* 4) ***frukwintynib*** w monoterapii w **trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii** po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na *fluoropirymidynie*, *oksaliplatynie* i *irynotekanie*, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz *triflurydynie* z *typiracylem* (w monoterapii albo w skojarzeniu z *bewacyzumabem*) lub *regorafenibie* lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. **1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego**	W fazie monoterapii, pierwszą dawkę *niwolumabu* należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce *niwolumabu* stosowanego w skojarzeniu z *ipilimumabem*. Jeżeli przerwano stosowanie *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem* lub *niwolumabu* w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. **1.3.** *triflurydyna* z *typiracylem* Zalecana dawka początkowa ***triflurydyny*** z ***typiracylem*** to **35 mg/m²** powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek. Jeżeli przerwano stosowanie *triflurydyny* z *typiracylem* np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. Gdy *triflurydyna* z *typiracylem* jest stosowana w skojarzeniu z *bewacyzumabem*, dawka	11) pomiar ciśnienia tętniczego – dla *triflurydyny* z *typiracylem* stosowanych w skojarzeniu z *bewacyzumabem* oraz *frukwintynibu;* 12) badanie ogólne moczu – dla *triflurydyny* z *typiracylem* stosowanych w skojarzeniu z *bewacyzumabem* oraz *frukwintynibu;* 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 15) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST); 16) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów; 17) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*; 7) elektrokardiogram (EKG) – dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*;

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.	*bewacyzumabu* wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie (dzień 1. i 15. cyklu powtarzanego w rytmie 28 dni). **1.4.** *frukwintynib* Zalecana dawka *frukwintynibu* wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni. Jeżeli przerwano stosowanie *frukwintynibu* np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. **2. Modyfikacje dawkowania** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	8) pomiar ciśnienia tętniczego – dla *triflurydyny* z *typiracylem* stosowanych w skojarzeniu z *bewacyzumabem* i *frukwintynibu;* 9) badanie ogólne moczu – dla *triflurydyny* z *typiracylem* stosowanych w skojarzeniu z *bewacyzumabem* i *frukwintynibu*. W przypadku leczenia: 1) *pembrolizumabem* oraz *niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem* powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni; 2) *triflurydyną* z *typiracylem* w monoterapii lub w skojarzeniu z *bewacyzumabem* oraz *frukwintynibem* powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się: 1) w przypadku *pembrolizumabu*, *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*, *triflurydyny* z *typiracylem* w monoterapii lub

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii** **1.2.1.** *pembrolizumabem*, *niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem* 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego. **2. Określenie czasu leczenia** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii *pembrolizumabem* albo *niwolumabem* z *ipilimumabem*, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie		w skojarzeniu z *bewacyzumabem* oraz *frukwintynibu*, nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej

leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) obniżenie sprawności o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).